Ueber 2-6-Dioxy-, 2-6-Dichlor-, 2-6-Dibrom- und 2-6-Disulfhydryl-pyridin-4-carbonsäure und deren Ester und die Beziehung ihrer chemischen Konstitution zu ihrer antimikroben Wirkung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der Philosophischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin
von

Siegfried Woislawski

aus Grajewo.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 12. 1933.
Tag der Promotion: 28. 2. 1934.

Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen KG., Ohlau i. Schl.

227

Referenten: Prof. Dr. Th. Sabalitschka

Prof. Dr. C. Mannich.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550815_0135

Durch die Untersuchungen von Th. Sabalitschka ist die Aufmerksamkeit auf die antimikrobe Wirkung der Ester bestimmter karbozyklischer Säuren gelenkt worden. Außer den Estern verschiedenartig substituierter monokarbozyklischer Säuren sind auch bereits die Ester bizyklischer Säuren untersucht worden, nämlich von Süss[1]). Nichts war bisher über das Verhalten der Ester heterozyklischer Säuren bekannt. Da erschien es angezeigt solche Ester mit Stickstoff im Ring zu prüfen, umsomehr als nach den neueren Beobachtungen von Binz und Räth[2]) bestimmte Pyridinderivate eine ganz besondere therapeutisch verwendbare antimikrobe Wirkung aufweisen. Da durch frühere Arbeiten die Wirkungssteigerung von Halogen bekannt war, wurde zugleich der Einfluß des Halogens auf die Wirkung solcher Ester ermittelt.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Dr. Th. Sabalitschka stellte ich daher

1. folgende Säuren:

a) 2-6-Dioxypyridin-4-carbonsäure (Citrazinsäure),
b) 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure,
c) 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure,
d) 2-6-Disulfhydrylpyridin-4-carbonsäure

und eine Anzahl ihrer Ester dar,

2. prüfte ich diese Substanzen auf ihre antimikrobe Wirkung.

Diese Studien über die Beziehung zwischen der chemischen Konstitution der Substanzen und ihrer antimikroben Wirkung sollten zeigen, ob bei diesen Stoffen ähnliche Beziehungen bestehen wie sie Th. Sabalitschka bei den Estern karbozyklischer Säuren auffand.

I.

Es wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 2-6-Dioxypyridin-4-carbonsäure (Citrazinsäure) und ihr Methyl-, n-Propyl-, iso Propyl-, Isoamyl- und Benzylester.

---

[1]) Dissertation, Berlin 1931.
[2]) Tierärztliche Rundschau Nr. 48, 3—7 (1928); Biochemische Zeitschrift 203, 218 (1928.).

b) 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure und ihr Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, Isoamyl-, Allyl- und Benzylester.
c) 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure und ihr Methyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isoamyl-, Allyl- und Benzylester.
d) 2-6-Disulfhydrylpyridin-4-carbonsäure und ihr Methylester.

Für die Darstellung der Citrazinsäure ging ich nach Behrmann-Hofmann[3]) von der Zitronensäure aus, stellte zunächst ihren Trimethylester dar und führte durch Behandeln des Esters mit Ammoniak denselben in Citramid über. Das Citramid spaltet beim Behandeln mit konz. Schwefelsäure unter Ringschluß Ammoniak ab, wobei gleichzeitig eine Wasserabspaltung und Umlagerung stattfindet und geht bei der Verseifung in Citrazinsäure über.

Die 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure[4]) wurde durch Erhitzen von Citrazinsäure mit Phosphoroxychlorid im Autoklaven während 3½ Stunden auf 200° erhalten. Es entsteht hierbei als Nebenprodukt 2-6-Dichlor-4-cyanpyridin, herstammend von dem Amid der Citrazinsäure, das sich in geringer Menge in der unreinen Citrazinsäure befindet.

Die 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure[5]) wurde ebenfalls im Autoklaven durch Erhitzen von Citrazinsäure mit Phosphoroxybromid während 3½ Stunden auf 170° erhalten. Hierbei erhält man als Nebenprodukt 2-6-Dibrom-4-cyanpyridin, herstammend von dem Amid der Citrazinsäure.

Die 2-6-Disulfhydrylpyridin-4-carbonsäure[6]) wurde durch Erhitzen der 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure mit alkoholischer Kaliumsulfhydratlösung während 5 Stunden im Rohr auf 135° dargestellt.

Die Ester erhielt ich nach der Methode von Fischer und Speier[6]) durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in die Lösung bzw. Suspension von Säure in Alkohol. Bei den Benzylestern habe ich nur etwa 15 Minuten HCl-Gas eingeleitet, um die Bildung von Benzylchlorid herabzusetzen. Nur bei den Allylestern habe ich die konz. Schwefelsäure als Veresterungsmittel benutzt. Ich konnte allgemein beobachten, daß die Aus-

---

[3]) B. 17/2, 2683.
[4]) Rec. Trav. chim. Pays-Bas 48, 469.
[5]) B. 35, 2933.
[6]) B. 28, 3254.

beute der Ester mit steigendem Molekulargewicht abnahm. Besonders deulich verhielt sich der Benzylester in diesem Sinne.

Bei der Darstellung der Citrazinsäureester nach Fischer und Speier, war es schwierig, die unveresterte Säure von den Estern zu trennen, weil die Ester auf Grund einer ihrer beiden phenolischen Hydroxylgruppen so stark sauer sind, daß sie sich ebenfalls in 5%iger Natriumbicarbonatlösung lösen. Auch die reine Citrazinsäure verbraucht bei der Titration mit Nilblau als Indikator 2 Mol Kalilauge, sodaß nur die eine der beiden Hydroxylgruppen Kalilauge bindet. Da die beiden Hydroxylgruppen nach der Struktur einander vollkommen gleichwertig sind, läßt sich ihr verschiedenartiges Verhalten strukturell nicht erklären.

Zur Charakterisierung der Ester diente unter anderm der zur Verseifung notwendige Verbrauch an Lauge. Dabei bereitete die Verseifung der 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäureester Schwierigkeiten, weil sich hier ein Cl-Atom nur teilweise abspaltete.

Die Ester der 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure ließen sich dagegen quantitativ sehr gut verseifen. Es zeigte sich hierbei, daß, analog wie bei der Citrazinsäure, nur ein Br-Atom leicht beweglich ist und bei der Verseifung vollkommen abgespalten wird.

II.

Die Ester sind in Wasser schwer löslich und bereiteten daher bei der Prüfung ihrer antimikroben Wirkung Schwierigkeiten. Es konnte so nur ihre antimikrobe Wirkung in 7,5%igem Alkohol untersucht werden, wobei allerdings ein Teil der Stoffe in den angewandten Konzentrationen ausfiel. Auch in solchen Lösungen konnte nur ein geringer Teil der Säuren und Ester die Gärung sichtbar hemmen oder vollkommen verhindern. Zur Ermittlung der antimikroben Wirkung diente das Verhalten der Stoffe gegenüber gärender Hefe. Zum Vergleich benutzte ich Phenol. Soweit die Stoffe in bestimmten Konzentrationen die Gärung verhindern konnten, wurde daraus durch Vergleich mit der dieselbe Gärungsverhinderung unter den gleichen Bedingungen verursachenden Mol-Konzentration Phenol ein Phenolkoeffizient berechnet.

So wurden folgende Phenolkoeffizienten gefunden:

2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure	1,5
2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-n-Propylester	0,2
2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure	1,5
2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-methylester	0,2
2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-n-Propylester	0,2
2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-i-Propylester	0,2
2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-amylester	0,2

Die starke gärungshindernde Wirkung der 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure und der 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure regte an, auch die entwicklungshemmende Wirkung dieser Stoffe gegenüber Bakterien zu prüfen; als Testobjekt diente Paratyphus. Es wurde seine Entwicklung auf Agarnährboden durch einen Zusatz von 0,3% der Säuren innerhalb 24 Stunden vollkommen unterbunden.

Die folgenden Ester zeigten auch in 7,5%igem Alkohol eine zu geringe Löslichkeit, um eine vollkommene Gärung zu verhindern, immerhin kam ihnen eine deutliche und verschieden starke Herabsetzung der Gärung zu:

2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-methylester
2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-isoamylester
2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-benzylester
2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-allylester
2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-benzylester
2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-allylester
2-6-Disulfhydrylpyridin-4-carbonsäure-methylester.

Wie die Phenolkoeffizienten und die Tabelle zeigen, üben die stärkste Wirkung die beiden halogenierten Säuren aus, dagegen übt die Citrazinsäure keine Wirkung aus, was auf die schlechte Löslichkeit zurückzuführen ist.

Beim Verestern der Säuren nahm die Wirkung beträchtlich ab. Unter den Estern zeigten die n-Propylester die stärkste Wirkung, wie aus der Tabelle hervorgeht. Methyl-, Isopropyl- und Allylester verhielten sich in der Wirkung unter sich ziemlich gleichartig, aber schwächer als der n-Propylester. Dies steht in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen von Th. Sabalitschka bei den wesentlich einfacher gebauten Estern der para-Oxybenzoesäure. Die bei den Amyl- und Benzylestern beobachtete geringe Wirkung auf die Gärung dürfte weniger auf eine schwächere Wirkung der Stoffe an sich, sondern wahrscheinlich auf eine geringere Löslichkeit

zurückzuführen sein. Betrachtet man in der Tabelle die Methylester der Säuren, so bemerkt man eine Steigerung der Wirkung von dem chlorierten über den bromierten zu dem sulfhydrierten Ester. Auch hier konnte somit die Einführung von Halogen die Wirkung der Ester steigern.

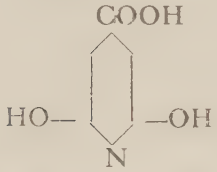
Die Ester der Citrazinsäure waren auch in 7,5%igem Alkohol so unlöslich, daß sie für antimikrobe Untersuchungen ungeeignet waren. Auch die Lösungen dieser Ester in der theoretisch berechneten Menge Kalilauge zeigten keine gärungshemmenden Wirkungen. Die Lösungen der Ester in konz. Salzsäure waren ebenfalls nicht zu gebrauchen, weil sie für ihre Lösung eine zu große Menge konz. Salzsäure benötigten. Es wurde ferner die Wirkung der Ester auf die Oberflächenspannung mit Hilfe des Stalagmometers untersucht, doch war wohl wegen der bereits erwähnten geringen Löslichkeit der Ester in Wasser eine Veränderung der Oberflächenspannung des Wassers nicht zu beobachten.

VERSUCHE.

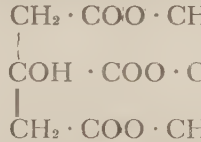
I.

Chemischer Teil.

Citrazinsäure.



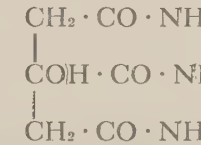
Das Ausgangsmaterial, die Citrazinsäure, wurde nach den Angaben von Behrmann-Hofmann[1]) gewonnen. Die Verfasser stellen zunächst den Citronensäuretrimethylester dar



durch Einleiten von HCl-Gas in eine Lösung von Citronensäure (1 Gew. T.) in reinem Methylalkohol (1 Gew. T.) bis das Gas nicht mehr absorbiert wird. Beim Erkalten der warmgewordenen Lösung scheidet sich der Ester in prismatischen Kristallen ab. Die Ausbeute betrug jeweils 80—85%. Der Ester kann aus siedendem Wasser umkristallisiert werden.

Sm. = 78,5—79°, Sdp. 283—287°.

Der Citronensäuremethylester wird nun auf Citramid weiter verarbeitet.



Das Citramid braucht nicht isoliert zu werden, sondern kann in einer Operation weiter in Citrazinsäure übergeführt wer-

[1]) B. 17/2, 2683.

den. Das Citramid wurde dargestellt durch Uebergießen von Citronensäuretrimethylester (1 Gew. T.) mit starkem Ammoniak (4—5 Gew. T.) bei gewöhnlicher Temperatur (0,88 Vol. Gew.). Läßt man die Flüssigkeit einige Stunden stehen, so sind die Kristalle des Esters verschwunden, und nach einiger Zeit beginnt das Amid sich abzuscheiden. Ich wartete jedoch nicht bis sich das Citramid abgeschieden hatte, sondern dampfte, nachdem der Ester in Lösung gegangen war, die Flüssigkeit bis zur Consistenz eines Sirups ein, übergoß mit dem 4—5 fachen Gewichte Schwefelsäure (70—75%) und erhitzte die Mischung auf 130°. Es bildet sich schnell eine klare Lösung, welche nur wenig gefärbt ist. Läßt man die Lösung in Schwefelsäure nach dem Erkalten in das 2—3 fache Volumen kalten Wassers fließen, so scheidet sich die Citrazinsäure als gelbliches Pulver aus, welches nach dem Waschen mit Wasser genügend rein ist.

Die Veresterung der Citrazinsäure und der anderen Säuren mit den Alkoholen fand im allgemeinen nach der Methode von Fischer und Speier statt[2]). Die Säure wurde in überschüssigem Alkohol gelöst bzw. als Suspension fein verteilt. Dann wurde die Mischung mit HCl-Gas gesättigt und hinterher noch zirka 8 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, alsdann der überschüssige Alkohol abdestilliert. — Den Destillationsrückstand schüttelte ich mit Wasser durch, nahm mit Aether auf und schüttelte die ätherische Lösung mit einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung bis zur neutralen Reaktion, um die unveresterte Säure herauszulösen.

Bei den Citrazinsäureestern war es allerdings nicht möglich, die unveresterte Säure durch Natriumbicarbonatlösung von den Estern zu trennen, weil die Ester auf Grund einer ihrer beiden phenolischen Hydroxylgruppen so stark sauer sind, daß sie sich auch in Natriumbicarbonat lösen. Die Reinigung der Citrazinsäureester konnte nur durch mehrmaliges Umstristallisieren aus Alkohol erfolgen. Bei den Estern der 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure bzw. 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure war die Trennung der Säuren von ihren Estern mittels Natriumbicarbonat ohne weiteres möglich.

Die zurückbleibende Lösung der Ester in Aether wurde nach dem Trocknen mit entwässertem Natriumsulfat durch

---

[2]) B. 28, 3252.

Destillation vom Aether befreit, wobei der Ester in fester oder flüssiger Form zurückblieb und dieser alsdann den üblichen Reinigungsmethoden unterworfen.

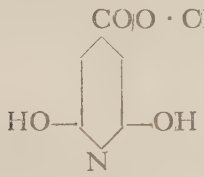
Die Citrazinsäure verkohlt oberhalb 300° ohne zu schmelzen.

Bei der direkten Titration bzw. bei der Verseifung mit n/2 alkoholischer Kalilauge diente Nilblau in 0,01%iger wässriger Lösung als Indikator von dem etwa 20 Tropfen der zu titrierenden Lösung zugesetzt wurden.

$C_6H_5O_4N$.
Mol. Gew. 155.
Direkte Titration.
Substanz: 0,3 g.

ber. 7,74 ccm n/2 KOH.
gef. 7,90 ccm n/2 KOH.

-Citrazinsäuremethylester.



5 g Citrazinsäure wurden mit der 20fachen molaren Menge Methylalkohol versetzt. Beim Einleiten von gasförmiger Salzsäure unter Erwärmen auf dem Wasserbad ging die Citrazinsäure in Lösung. Nach dem Stehenlassen über Nacht kristallisierte ein Teil des Esters aus, der Rest wurde mit Wasser gefällt. Da der Ester saure Eigenschaften besitzt, ist es unmöglich ihn von der Citrazinsäure durch Alkalicarbonate zu trennen. Die Reinigung des Esters geschah daher durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol. Der Ester ist zunächst gelblich gefärbt, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol farblos. Der Ester löst sich in Ammoniak mit gelber Farbe und wird durch Säuren wieder gefällt. Die ammoniakalische Lösung des Esters gibt mit Metallsalzen ähnliche Salze wie die ammoniakalische Lösung der Citrazinsäure, nämlich mit Bleiacetat einen gelblichen Niederschlag, mit Kupfersulfat einen dunkelgelben Niederschlag und mit Silbernitrat einen

zeisiggelben Niederschlag, der sich am Licht zersetzt und eine braunschwarze Färbung annimmt. Der Ester hat keinen eigentlichen Schmelzpunkt, sondern verkohlt oberhalb 220° ohne zu schmelzen. Ein Teil sublimiert unverändert.

Der Ester ist in Methyl-, Aethylalkohol und Aceton löslich, wenig löslich in Wasser, unlöslich in Ligroin, Petroläther, Benzol, Benzin, Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff.

Direkte Titration.

Substanz: 0,2458 g.

ber. 2,9 ccm n/2 KOH.
gef. 3,0 ccm n/2 KOH.

Verseifung.

Substanz: 0,2246 g.

ber. 5,32 ccm n/2 KOH.
gef. 5,40 ccm n/2 KOH.

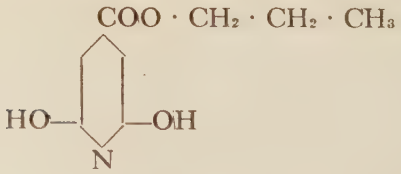
$C_7H_7O_4N$

Mol.-Gew.: 169,

Substanz: 0,2230 g, CO_2 : 0,4069 g, H_2O : 0,0851 g,

ber. 49,70% C, 4,14% H
gef. 49,76% C, 4,27% H.

Citrazinsäurepropylester.



10 g Citrazinsäure wurden in der 20fachen molaren Menge Propylalkohol verteilt. Beim Einleiten von HCl-Gas auf dem Wasserbad am Rückflußkühler ging die Citrazinsäure in Lösung. Das Erhitzen wurde 8 Stunden lang fortgesetzt. Die Lösung ließ ich über Nacht stehen, und da dabei sich nichts ausschied, wurde der überschüssige Alkohol abdestilliert. Den Destillationsrückstand goß ich in Wasser, wobei der Ester neben unveresterter Säure ausfiel. Eine Trennung durch Alkalicarbonate war ohne Erfolg, da auch dieser Ester stärker

saure als basische Eigenschaften besitzt. Er löst sich z. B. in verdünntem Ammoniak, nicht aber in verdünnter Essigsäure, sehr gut dagegen in starker kalter Salzsäure. Die Kristalle des Esters waren zuerst gelblich gefärbt, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol farblos. Der Ester löst sich in Ammoniak mit gelber Farbe und wird durch Säure wieder gefällt. Dieser Ester verhielt sich in ammoniakalischer Lösung gegenüber Metallsalzen ebenso wie der Methylester. Schmelzpunkt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol 204—205° unter Zersetzung. Der Ester löst sich in Methyl- und Aethylalkohol, schwer in kaltem, besser in heißem Aceton, unlöslich in Wasser, Chloroform, Benzol, Benzin, Ligroin, Petroläther, Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff.

$C_9H_{11}O_4N$. Mol.-Gew. 197.

Substanz: 0,1982 g, CO_2: 0,3991 g, H_2O: 0,0998 g,

ber. 54,82% C, 5,58% H

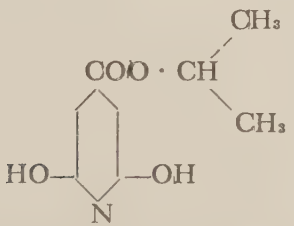
gef. 54,91% C, 5,64% H.

Titration. Substanz: 0,2410 g.

ber. 2,4 ccm n/2 KOH.

gef. 2,5 ccm n/2 KOH

Citrazinsäure-isopropylester.



10 g Citrazinsäure wurden in der 20fachen molaren Menge Isopropylalkohol verteilt. Beim Einleiten von gasförmiger Salzsäure löst sich die Säure auf; die Lösung nimmt hierbei eine rotbraune Färbung an. Das Einleiten von HCl-Gas wurde unter Erwärmen im Wasserbad fortgesetzt; die Veresterungsdauer betrug etwa 8 Stunden. Nach dem Stehenlassen über Nacht hatte sich nichts ausgeschieden. Ich goß das Reaktionsprodukt in Wasser, wobei ein gelblicher Niederschlag ausfiel.

Die Ausbeute betrug 86,5% der Theorie. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol war der Ester etwas heller, besaß aber keinen erkennbaren Schmelzpunkt, sondern zersetzte sich bei 230—231°.

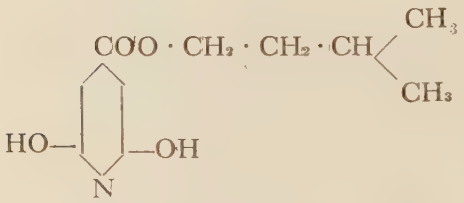
Leicht löslich in Methyl-, Aethylalkohol und Aether, weniger löslich in Aceton und Chloroform, unlöslich in Wasser, Ligroin, Petroläther, Benzol, Benzin, Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff.

$C_9H_{11}O_4N$.

Mol. Gew.: 197.

Substanz: 0,2106 g, CO_2: 0,4172 g, H_2O: 0,1075 g,
ber. 54,82% C, 5,58% H
gef. 54,03% C, 5,71% H.

Citrazinsäureisoamylester.



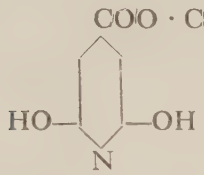
10 g Citrazinsäure wurden in der 20fachen molaren Menge Isoamylalkohol verteilt. Beim Einleiten von HCl-Gas ging die Säure in Lösung. Das Einleiten von gasförmiger Salzsäure erfolgte zunächst bei Zimmertemperatur bis zur Sättigung des Reaktionsgemisches, dann wurde das Einleiten bei Wasserbadtemperatur und schließlich auf dem Sandbad bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches fortgesetzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Alkohols goß ich das Reaktionsprodukt in Wasser, wobei sich ein gelblicher Niederschlag ausschied. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Methylalkohol wies der Ester einen Schmelzpunkt von 185—186° auf. Der Ester löst sich leicht in Methanol, Aceton und Eisessig.

Unlöslich in Wasser.

$C_{11}H_{15}O_4N$. Mol.-Gew. 225.

Substanz: 0,1962 g, CO_2: 0,4229 g, H_2O: 0,1184 g.
ber. 58,67% C, 6,7 % H
gef. 58,79% C, 6,75% H.
Titration. Substanz: 0,2036 g,
ber. 1,8 ccm n/2 KOH
gef. 1,9ccm n/2 KOH.

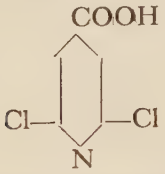
Citrazinsäure-benzylester.



Die Darstellung dieses Esters geschah in der Weise, daß 8 g Citrazinsäure in der 5 fachen molaren Menge Benzylalkohol suspendiert und gasförmige Salzsäure in der Kälte bis zur Lösung der Säure eingeleitet wurden. Alsdann wurde das Reaktionsprodukt 8 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich ein Niederschlag ausschied. Leitet man zuviel HCl-Gas ein oder arbeitet man bei höherer Temperatur als die des Wasserbades, so bildet sich zuviel Benzylchlorid und die Ausbeute sinkt. Der überschüssige Benzylalkohol wurde im Vakuum abdestilliert, der zurückgebliebene Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der größte Teil der angewandten Citrazinsäure blieb unverestert. Die ätherische Lösung wurde mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet, der Aether abdestilliert und der Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Bei 13 mm Druck ging der Ester als gelblichgrüne Flüssigkeit zw. 162,5—164° über. Nach mehrtägigem Aufbewahren im Exsikkator färbte sich der Ester rotbraun unter teilweiser Zersetzung.

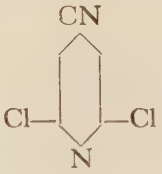
$C_{13}H_{11}O_4N$.
Mol.-Gew.: 245,
Substanz: 0,1824 g, CO_2: 0,4269 g, H_2O: 0,0711 g,
ber. 63,67% C, 4,49% H
gef. 63,83% C, 4,36% H.

2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure.

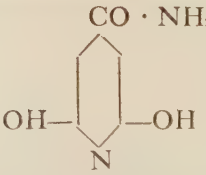


Diese Säure wurde nach den Angaben von Levelt-Wibaut dargestellt[3]).

30 g unreine Citrazinsäure wurden jeweils im Autoklaven mit 90 g $POCl_3$ während 3½ Stunden auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde der Dampfdestillation unterworfen, wobei



als weiße Substanz überdestillierte, herstammend aus

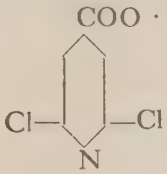


das sich in der ungereinigten Citrazinsäure befindet. Die 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure selbst ist in dem Destillationsrückstand der Wasserdampfdestillation enthalten und scheidet sich beim Erkalten der filtrierten Flüssigkeit in weißen Kristallen ab. Die Ausbeute betrug 34%.
Sm 208—209° nach vorherigem Sintern.
2-6-Dichlor-4-cyanpyridin schmilzt bei 95,5—96,5°.

Die Säure spaltet beim Erhitzen mit Lauge das Chlor zum Teil ab, sodaß bei der Verseifung der Ester dieser Säure meist mehr Lauge verbraucht wird als die Carboxylgruppe allein bindet.

[3]) Rec. Trav. chim. Pays-Bas 48, 469.

2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäuremethylester.



4 g 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure wurden in einem Ueberschuß von Methylalkohol gelöst, bei Zimmertemperatur mit trockenem HCl-Gas gesättigt und sieben Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Der überschüssige Methylalkohol wurde abdestilliert und das Reaktionsprodukt in Wasser geschüttet, ausgeäthert und die ätherische Lösung mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung im Scheidetrichter bis zur neutralen Reaktion geschüttelt und von der wässerigen Lösung getrennt. Nach dem Abdunsten des vorher mit entwässertem Natriumsulfat getrockneten Aethers hinterblieb der Ester in Form von verfilzten Nadeln, die leicht gelblich gefärbt waren. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei Gegenwart von Tierkohle schmolz der farblose Ester bei 81,5°. Das Umkristallisieren aus Wasser ist mit großem Substanzverlust verbunden. Der Ester ist in den meisten gebräuchlichen Lösungsmitteln gut löslich z. B. in Methyl-, Aethylalkohol, Aether, Eisessig, Essigäther, Aceton, Chloroform, Benzol, Benzin, Ligroin, Petroläther, Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff. Die Ausbeute beträgt 75% d. Th.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach Rast[4]) ergab:

$M = 204$; ber. $= 206$.

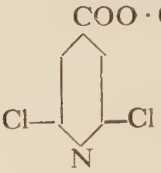
Halogenbestimmung: 0,1682 g Substanz. AgCl: 0,2353 g

gef. 34,61% Cl.

ber. 34,42% Cl.

[4]) B. 55, 1051, 3727 (1922).

2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-äthylester.



3 g 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure wurden in Alkohol gelöst und analog wie beim Methylester verfahren. Dieser Ester ist bereits von Sell und Dootson[5]) dargestellt worden. Ich konnte die Angaben der Verfasser bestätigen. Aus Wasser und Alkohol krisallisiert der Ester in langen farblosen Nadeln. Sm. = 65—66°. Der Ester ist mit Wasserdampf flüchtig, leicht löslich in Aether, Aceton und heißem Alkohol, wenig löslich in kaltem Alkohol, unlöslich in Wasser. Ausbeute = 80,5%.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

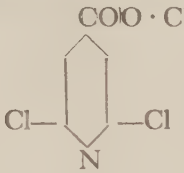
gef. M = 215
ber. M = 220.

Um zu ermitteln inwieweit Cl bei der Verseifung abgespalten wird, habe ich 0,3 g des Esters 12 Stunden mit n/2 alkoholischer Kalilauge verseift. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit HNO_3 angesäuert und nach Volhard titriert. Ein Cl-Atom hätte 13,6 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung verbrauchen müssen; es wurden jedoch nur 5,5 ccm n/10 $AgNO_3$ verbraucht, d. h. 40,4%.

Verseifung: 0.3328 g verbrauchen: 3,2 ccm n/2 KOH
berechnet: 3,04 ccm n/2 KOH

[5]) Journ. Chem. Soc. 71, 1077 (1897).

2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-n-propylester.

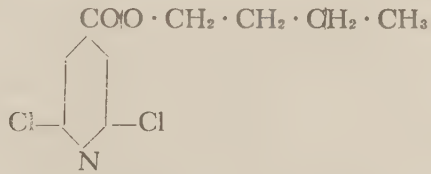


5 g 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure wurden in einem großen Ueberschuß von n-Propylalkohol gelöst, mit gasförmiger Salzsäure gesättigt und 6 Stunden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Propylalkohols wurde das Reaktionsprodukt wie oben beschrieben weiter verarbeitet. Der Ester stellt eine schwach gelb gefärbte Flüssigkeit dar, die spezifisch schwerer als Wasser ist und deren Siedepunkt bei 13 mm Druck 166° beträgt. Ausbeute: 82%.

Verseifung: 0,1276 g verbrauchen: 1,3 ccm n/2 KOH
berechnet: 1,1 ccm n/2 KOH

Einwage: 0,3256 g, AgCl : 0,3986 g.
ber. 30,34% Cl
gef. 30,20% Cl

2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-n-butylester.



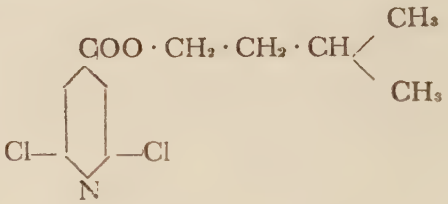
7 g 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure wurden in einem großen Ueberschuß von n-Butylalkohol gelöst, das Gemisch bei Zimmertemperatur mit HCl-Gas gesättigt und 7 Stunden im Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Alkohols schüttete ich den Rückstand in Wasser, wobei das Gemisch von Ester und unveresterter Säure als farblose, spezifisch schwere Flüssigkeit untersank. Nach dem Aus-

äthern wurde die ätherische Lösung mehrmals mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung bis zur neutralen Reaktion im Scheidetrichter geschüttelt. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit entwässertem Natriumsulfat wurde der Aether abgedunstet und der Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Der Ester siedet unter 13 mm Druck bei 174°.

Die Ausbeute beträgt 78%.

Verseifung: 0,2368 g verbrauchen: 2,0 ccm n/2 KOH
berechnet: 1,9 ccm n/2 KOH

2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-isoamylester.



10 g Säure wurden in einem großen Ueberschuß Alkohol aufgelöst, mit HCl-Glas gesättigt und 8 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Isoamylalkohols wurde das Reaktionsprodukt in Wasser geschüttet, wobei es sich als Oel abschied. Nach der üblichen Weiterverarbeitung ging der Ester bei 12 mm Druck zw. 180—181° als gelbe Flüssigkeit über.

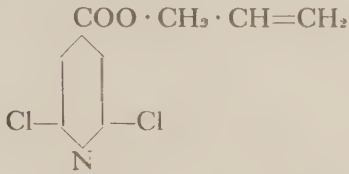
Ausbeute 75%.

Halogen wurde nach der Methode von Piria-Schiff[6]) bestimmt. Die Substanz wird in einem Soda-Pottasche-Gemisch ca. 3 Stunden in einem Tiegel erhitzt, und die Schmelze nach dem Erkalten nach Volhard titriert.

0,1166 g Substanz verbrauchen: 0,1500 g $AgNO_3$
berechnet: 0,1514 g $AgNO_3$.

[6]) Nuovo Cimento 5/321, Schiff A 195/293 (1879) vgl. Hans Meyer: Konstitutionsermittl. organ. Verbindungen 5. Aufl., 1931, S. 136.

2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-allylester.



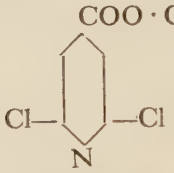
10 g 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure wurden in 25 g Allylalkohol aufgelöst und 3 g konz. Schwefelsäure tropfenweise zugefügt. Die Schwefelsäure darf nicht auf einmal zugegeben werden, weil sonst unter starker Erwärmung eine Verkohlung des Reaktionsproduktes stattfindet. Nach achtstündigem Erwärmen im Wasserbad wurde der überschüssige Allylalkohol abdestilliert. Der Destillationsrückstand wurde in Wasser geschüttet, wobei sich der Ester zunächst in flüssiger Phase abschied. Nach dem Ausschütteln seiner ätherischen Lösung mit Natriumbicarbonat, Trocknen mit entwässertem Natriumsulfat und Abdunsten des Aethers wurde der Ester bei der Vakuumdestillation fest. Sm. des Rohesters 37—38°. Das Umkristallisieren des Esters aus verd. Alkohol war sehr schwierig, weil sich der Ester meistens wieder in öliger Phase abschied. Sm. nach einmaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol 40°. Der Ester ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich, so z. B. in Methyl-, Aethylalkohol, Aceton, Benzol, Benzin, Eisessig, Ligroin, Petroläther, Tetrachlorkohlenstoff, Essigäther, Chloroform, Aether und Schwefelkohlenstoff. Unlöslich in kaltem Wasser, wenig löslich in heißem Wasser.

Ausbeute: 74%.

Halogenbestimmung nach Piria-Schiff:

0,1015 g Substanz verbrauchen 0,1459 g $AgNO_3$
berechnet: 0,1486 g $AgNO_3$.

2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-benzylester.



10 g 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure wurden in einem Ueberschuß von Benzylalkohol gelöst, mit gasförmiger Salzsäure bei Zimmertemperatur gesättigt und 8 Stunden im Wasserbad am Rückflußkühler erwärmt. Der überschüssige Benzylalkohol wurde im Vakuum abdestilliert, der Destillationsrückstand erstarrte beim Erkalten zu einer festen Masse. Der Ester wurde mit Aether aufgenommen und mit einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung bis zur neutralen Reaktion geschüttelt. Nachdem die ätherische Lösung des Esters mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet wurde, dunstete ich den Aether ab. Auch dieser Ester ließ sich schwer umkristallisieren. Sm. des Rohesters 37—38°. Sm. aus verd. Alkohol nach vorherigem Sintern 80—81°. Der Ester löst sich in Methyl-, Aethylalkohol, Aether, Aceton, Benzol, Benzin, Ligroin, Petroläther, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff, Essigäther, Chloroform und Eisessig. Unlöslich in kaltem Wasser, wenig löslich in heißem Wasser.

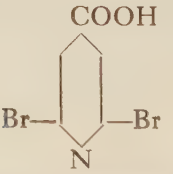
Die Ausbeute beträgt 64%.

Halogenbestimmung nach Piria-Schiff:

0,0868 g Substanz verbrauchen: 0,1036 g $AgNO_3$

berechnet: 0,1046 g $AgNO_3$.

2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure[7]).



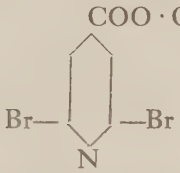
Ich erhitze jeweils 30 g unreine Citrazinsäure mit 90 g $POBr_3$ während 3½ Stunden im Autoklaven auf 170°. Das

[7]) Rec. Trav. chim. Pays-Bas 48, 469.

Reaktionsprodukt unterwarf ich der Wasserdampfdestillation, wobei 2—6-Dibrom-4-cyanpyridin als weiße Substanz überging, herstammend von dem in der unreinen Citrazinsäure enthaltenen Amid der Citrazinsäure. Der Destillationsrückstand wurde heiß filtriert, und beim Erkalten schied sich die Säure in Form von bräunlich gefärbten Nadeln ab, welche nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser den Sm. 184—185° unter Zersetzung zeigten. Ausbeute: 25%.

Die Säure ist leicht löslich in Alkohol, wenig in kaltem Wasser.

2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-Methylester.



5 g Säure wurden in überschüssigem Methanol aufgelöst, in der Kälte mit HCl-Gas gesättigt und 7 Stunden im Wasserbad erwärmt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Alkohols goß ich das Reaktionsprodukt in Wasser, nahm mit Aether auf, schüttelte die ätherische Lösung mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung bis zur neutralen Reaktion und dunstete den Aether, nach vorheriger Trocknung mit Natriumsulfat, ab. Beim Erkalten hinterblieb der Ester in fester Form. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser schmolz der Ester zw. 79—80°. Ausbeute: 83%.

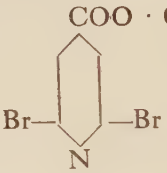
Der Ester löst sich in Methyl- und Aethylalkohol, Aether, Eisessig, Essigäther, Aceton, Chloroform, Benzol, Benzin, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff, Ligroin und Petroläther; er ist unlöslich in kaltem Wasser, gut löslich in heißem Wasser.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach Rast versagte, weil sich der Kampfer gelb färbte.

Verseifung: 0,0994 g Substanz verbrauchen 2,1 ccm n/2 KOH
berechnet 2,05 ccm n/2 KOH.

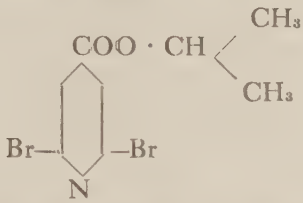
Dieser Wert besagt, daß bei der Verseifung nicht nur die Carboxylgruppe angegriffen wird, sondern daß auch ein Bromatom abgespalten wird, was auch eine Volhard'sche Halogenbestimmung ergibt. Während bei den chlorierten Estern keine eindeutigen quantitativen Werte bei der Verseifung zu ermitteln waren, weil ein Cl-Atom nur teilweise angegriffen wurde, war bei dem bromierten Ester die Verseifung eindeutig. Ein Bromatom wurde vollkommen abgespalten und die an dessen Stelle tretende Hydroxylgruppe bindet ein weiteres Molekül Kalilauge.

2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-n-propylester.



Ich löste 8 g 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure in der 10 fachen Molmenge n-Propylalkohol und sättigte die Lösung bei Zimmertemperatur mit HCl-Gas. Nach 8 stündigem Erwärmen im Wasserbad destillierte ich den überschüssigen Propylalkohol ab und schüttete das Reaktionsgemisch in Wasser, wobei es als schweres Oel untersank. Ich nahm den Ester mit Aether auf und schüttelte die ätherische Lösung mehrmals im Scheidetrichter mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung durch. Nachdem ich die ätherische Lösung mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet hatte, dunstete ich den Aether ab und unterwarf den Rückstand der Vakuumdestillation. Der Ester ging bei 12 mm Druck zw. 165,5—167° als hellgelb gefärbte Flüssigkeit über. Ausbeute: 85%.
Verseifung: 0,1470 g verbrauchen 2,65 ccm n/2 KOH
berechnet 2,75 ccm n/2 KOH.
Auch bei der Verseifung dieses Esters wird ein Br-Atom abgespalten.

2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-isopropylester.



8 g 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure werden in überschüssigem Isopropylalkohol gelöst und 8 Stunden auf dem Wasserbad unter Einleiten von HCl-Gas am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Alkohols wird der Ester mit Aether aufgenommen, mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Aether abdestilliert, wobei der Ester sich in fester Form abscheidet. Der gelbgefärbte Rohester schmilzt bei 56—57° und liefert nach 3-maligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser ein weißes kristallinisches Produkt, das denselben Schmelzpunkt besitzt.

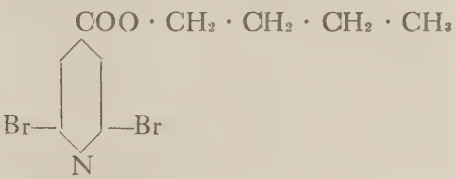
Die Ausbeute beträgt 82,5%.

Löslich in Methyl- und Aethylalkohol, Aether, Eisessig, Essigäther, Aceton, Chloroform, Benzol, Benzin, Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff, Ligroin und Petroläther. Unlöslich in kaltem Wasser.

Verseifung: 0,0918 g verbrauchen 1,7 ccm n/2 KOH
berechnet 1,7 ccm n/2 KOH.

Auch bei diesem Ester ist das eine der beiden Br-Atome leicht beweglich.

2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-butylester.



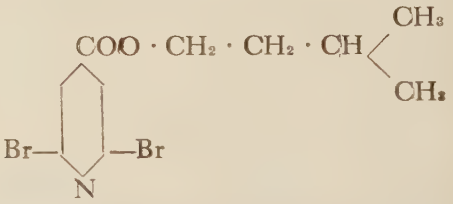
Zur Darstellung dieses Esters werden 7 g 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure in einem großen Ueberschuß von n-

Butylalkohol gelöst und nach dem Sättigen mit HCl-Gas bei Zimmertemperatur 7 Stunden im Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird der Rückstand in Wasser gegossen und mit Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung des Esters wird im Scheidetrichter mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung geschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und der Aether auf dem Wasserbad abgedunstet. Der Ester ist eine farblose, spezifisch schwere Flüssigkeit, die unter 13 mm Druck bei 174° siedet.

Die Ausbeute beträgt 75%.

Verseifung: 0,1136 g verbrauchen 2,10 ccm n/2 KOH
berechnet 2,05 ccm n/2 KOH.

2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-isoamylester.

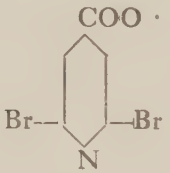


10 g 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure werden in der 10-fachen Molmenge Isoamylalkohol gelöst, bei Zimmertemperatur mit HCl-Gas gesättigt und 10 Stunden im Babotrichter am Rückflußkühler gekocht. Der überschüssige Isoamylalkohol wird abdestilliert und der Rückstand mit Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung des Esters wird im Scheidetrichter mehrmals mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung durchgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet. Nachdem ich den Ester vom Aether befreit hatte, unterwarf ich ihn der Vakuumdestillation. Der Ester ging als hellgelb gefärbte Flüssigkeit zw. 181—183° bei 12 mm Druck über.

Ausbeute 64%.

Verseifung: 0,1127 g verbrauchen 9,5 ccm n/10 KOH
berechnet 9,6 ccm n/10 KOH.

2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-allylester.



10 g 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure wurden in 25 g Allylalkohol gelöst, 2,5 g konz. Schwefelsäure tropfenweise unter Schütteln zugefügt und 8 Stunden im Wasserbad erwärmt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Allylalkohols wurde der Rückstand mit Aether aufgenommen, bis zur neutralen Reaktion mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung im Scheidetrichter geschüttelt und die ätherische Lösung des Esters mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers auf dem Wasserbad erhielt ich den Ester in fester Form.

Sm. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser 79,5°. Ausbeute 43%.

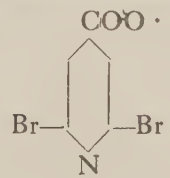
Löslich in Methyl- und Aethylalkohol, Aether, Eisessig, Essigäther, Aceton, Chloroform, Benzol, Benzin, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff, Ligroin und Petroläther.

Die Rast'sche Molekulargewichtsbestimmung versagte, weil sich der Kampher gelb färbte.

Verseifung: 0,1050 g verbrauchen 2,05 ccm n/2 KOH
berechnet 1,95 ccm n/2 KOH.

Auch bei diesem Ester ist ein Br-Atom leicht beweglich.

2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure-benzylester.



Dieser Ester wurde analog dem Ester der chlorierten Säure dargestellt. Er war zunächst ebenfalls flüssig und er-

starrte nach dreitägigem Stehen an der Luft. Sm. nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser 81,5°. Ausbeute: 55%.

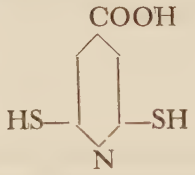
Löslich in Methyl- und Aethylalkohol, Aether, Eisessig, Essigäther, Aceton, Chloroform, Benzol, Benzin, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff, Ligroin und Petroläther. Unlöslich in kaltem Wasser, wenig löslich in heißem Wasser. Die mit Wasser mischbaren Lösungsmittel trüben sich beim Zufügen von Wasser zu den entsprechenden Lösungen des Esters.

Halogenbestimmung nach Piria-Schiff:

0,1352 g verbrauchen 0,1203 g $AgNO_3$

berechnet 0,1238 g $AgNO_3$.

2-6-Disulfhydryl-pyridin-4-carbonsäure.

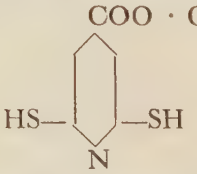


5 g 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure wurden nach Bittner[8]) mit der 10 fachen Menge einer konzentrierten alkoholischen KSH-Lösung 5 Stunden im Rohr auf 135° erhitzt. Es scheidet sich dabei das Kaliumsalz in gelben Kristallen ab, die abgesaugt und mit Alkohol gewaschen werden. Beim Zusatz von Salzsäure zur wässrigen Lösung bis zur schwach sauren Reaktion fällt die Säure aus.

Sm. 230°. Ausbeute: 65%.

Löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser.

2-6-Disulfhydryl-pyridin-4-carbonsäuremethylester.



Diesen Ester habe ich ebenso wie Bittner[8]) durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in die Suspension der Säure

[8]) B. 35, 2933.

in Methanol (1:4) dargestellt. Das Einleiten der Salzsäure geschah auf dem Wasserbad am Rückflußkühler, wobei die Säure allmählich in Lösung ging. Setzt man unter Kühlung Wasser zu, so scheidet sich der Ester in zinnoberroten Nadeln aus.

Sm. 156°. Ausbeute: 68%.

II.

BIOLOGISCHER TEIL.

Zur Prüfung der antimikroben Wirkung diente hauptsächlich das Verhalten der Stoffe gegen gärende Hefe, teilweise auch bei der Entwicklungshemmung von Paratyphus. Da die Ester im Wasser sehr wenig löslich waren, wurden 7,5%ige alkoholische Lösungen der Ester der 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure und der 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure hergestellt. Die Ester wurden im absol. Alkohol gelöst und auf 7,5% verdünnt. Eine weitere Steigerung der Alkoholkonzentration war aus dem Grunde nicht zulässig, weil der Alkohol bei höherer Konzentration ebenfalls eine gärungshemmende Wirkung ausübt. Aus der Tabelle (0 Versuch) ersieht man die gärungshemmende Wirkung des 3%-, 5%- und 7.5%igen Alkohols, ferner einer 0,2%- bzw. 0,25%igen phenolischen Lösung in 3%-, 5%- und 7,5%igem Alkohol Die Citrazinsäure und ihre Ester waren auch in 7,5%igem Alkohol unlöslich und daher der Ermittlung der gärungshemmenden Wirkung unzugänglich Ich habe daher die Citrazinsäure bzw. ihre Ester in der theoretisch berechneten Menge Kalilauge gelöst und auf gärungshemmende Wirkungen untersucht. Weder die Citrazinsäure noch ihre Ester zeigten die geringsten Spuren einer gärungshemmenden Wirkung. Es lag der Gedanke nahe, die Citrazinsäure und ihre Ester wegen des basischen Stickstoffs in Salzsäure zu lösen und die salzsauren Salze auf gärungshemmende Wirkungen zu untersuchen. Dieses Vorhaben mußte jedoch fallen gelassen werden, weil sich die Citrazinsäure und ihre Ester nur in einem größeren Ueberschuß von konz. Salzsäure lösen.

Von der 2-6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure bzw. der 2-6-Dibrompyridin-4-carbonsäure und ihren Estern wurden jeweils 0,00520 Mol in 3 ccm Alkohol gelöst und von diesen Stammlösungen die verschiedenen Konzentrationen zubereitet. In der Tabelle bedeuten I, II und III die 3 angewendeten Konzentrationen und zwar wurden 0,3 ccm, 0,5 ccm und 0,75 ccm von der Stammlösung entnommen; die kleineren Zusätze wurden

mit Alkohol auf 0,75 ccm verdünnt. Die Untersuchungen wurden in Einhorn'schen Gärungsröhrchen vorgenommen, die in einem auf 37° gehaltenen Brutschrank beobachtet wurden bzw. in Erlenmeyerkölbchen (50 ccm), die durch ein doppeltgebogenes Glasrohr mit umgekehrten Meßzylindern (10 ccm) verbunden waren, bei Zimmertemperatur. Die Meßzylinder waren mittels Gummischlauch in einem durchbohrten Brett befestigt, welches in einer mit gesättigter Kochsalzlösung gefüllten Wanne hing. Die Beobachtung der CO_2-Entwicklung erstreckte sich bei der zweiten Versuchsordnung auf 6 Stunden.

Zur Untersuchung verwandte ich 9 ccm einer 1%igen Traubenzuckerlösung, 1 ccm Brennereihefeaufschlämmung Rasse M (0,05 g) und 0,75 ccm der gemäß obigen Angaben zubereiteten alkoholischen Lösungen der Ester in ihren verschiedenen Konzentrationen. Auch unter diesen Bedingungen schieden sich die Substanzen zum Teil wieder aus, was nicht besonders berücksichtigt werden konnte; soweit sie in Lösung blieben, konnte eine volle Gärungsverhinderung erzielt und somit ein Phenolkoeffizient berechnet werden. Gleichzeitig wurde auch eine Phenollösung auf dieselbe Weise untersucht, deren Konzentration so gewählt war, daß die Gärung gerade gehemmt wurde; die Konzentration betrug 0,25%, d. h. 0,00266 Mol in 100 ccm. Nur die Säuren zeigten bei der Höchstkonzentration keine Entwicklung von CO_2 und konnte bei ihnen durch Herabsetzung der Konzentration die geringste Konzentration (0,1 ccm der Stammlösung mit Alkohol auf 0,75 ccm verdünnt) ermittelt werden, welche die Gärung gerade noch verhindert. Die Konzentrationen I und II der Ester zeigten keine gärungshemmenden Wirkungen, dagegen konnte bei mehreren Estern die Konzentration III die geringste Konzentration erreicht werden, welche eine Gärung verhinderte. Die geringste Konzentration wurde zu der grade die Gärung verhindernden geringsten Konzentrationen von Phenol in Beziehung gebracht, indem die in Millimol in 10,75 ccm ausgedrückten Konzentrationen miteinander dividiert werden. Die so durch Division 0,266 : Millimol der Ester erhaltenen Zahlen, die Phenolkoeffizienten, dienen zum Vergleich der Wirkung der Stoffe untereinander. Die Brennereihefe Rasse M wurde vom Institut für Gärungsgewerbe zu Berlin bezogen.

O-Versuch		
3%	5%	7,5%
4,9	4,3	2,8

0,2% Phenol		
3%	5%	7,5%
3,9	1,4	0,7

0,25% Phenol		
3%	5%	7,5%
0,3	0,1	0

Dichlor-Säure		
I	II	III
0	0	0

= Methylester		
I	II	III
5,5	3,4	0,5

= n-Propylester		
I	II	III
0,7	0,6	0,2

= Amylester		
I	II	III
4,7	4,2	3,7

= Allylester		
I	II	III
4,1	2,8	1,5

= Benzylester		
I	II	III
6	5	3,2

Dibrom-Säure		
I	II	III
0	0	0

= Methylester		
I	II	III
3,8	2,6	0,2

= n-Propylester		
I	II	III
1,4	0,6	0,1

= iso-Propylester		
I	II	III
3,5	2,9	0,1

= Amylester		
I	II	III
3,9	2,3	0,2

= Allylester		
I	II	III
3,6	2,9	2,3

= Benzylester		
I	II	III
4,5	3,5	2,8

Disulfhydryl-Methylester		
I	II	III
2,9	1,4	0,3

Die eine starke gärungsverhindernde Wirkung zeigenden dihalogenierten Säuren wurden noch in ihrer abtötenden Wirkung gegenüber Paratyphus untersucht. Es wurden zu 5 ccm verflüssigten und nachträglich auf 45° abgekühlten Agar 0,15 ccm der alkoholischen Stammlösung der Säuren allmählich zugetropft; nach Durchschütteln wurde der Agar schräg gelegt. Der auf solche Weise hergestellte Agar wurde mit einer Oese der Aufschwämmung einer 24 stündigen Paratyphuskultur geimpft. Bei beiden Säuren war nach 24 Stunden kein Wachstum festzustellen.

Die vorliegende Arbeit wurde im Chemisch-Bakteriologischen Laboratorium des Herrn Prof. Dr. Dr. Th. Sabalitschka angefertigt.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet Herrn Prof. Dr. Dr. Th. Sabalitschka für seine Anregungen und für seine Unterstützung bei dieser Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

LEBENSLAUF.

Ich, Siegfried Woislawski, wurde am 16. Januar 1902 als Sohn des Kaufmanns Gustav Woislawski und seiner Ehefrau Helene geb. Baerwald zu Grajewo geboren. 1915 übersiedelte ich nach Berlin. Hier besuchte ich die Fichte-Realschule bis zum Einjährigen (1920) und dann die Königstädtische Oberrealschule, die ich mit dem Abiturientenexamen 1923 verließ. Von da an besuchte ich die Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, um zunächst Jura und Nationalökonomie und später Chemie zu studieren.

1927 bestand ich mein I. chem. Verbandsexamen und 1929 den zweiten Teil des chem. Verbandsexamens.

Alsdann begann ich am 1. chem. Institut unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Wolf meine Dissertation über organische Phosphorverbindungen, die ich aus Gesundheitsrücksichten abbrach.

Anschließend begann ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. Th. Sabalitschka meine Dissertation: „Ueber 2-6-Dioxy-, 2-6-Dichlor-, 2-6-Dibrom und 2-6-Disulfhydryl-pyridin-4-carbonsäure und deren Ester und die Beziehung ihrer chemischen Konstitution zu ihrer antimikroben Wirkung", die ich 1931 abschließen konnte.

Ich besuchte während meines Studiums Vorlesungen und Uebungen der Herren Professoren: von Baeyer, Baumgarten, Bennewitz, Binz, Byck, Bodenstein, Caspari, Diels, Eitel, Freundlich, Günther, Hess, Kahl, Kipp, Koehler, Paneth, Partsch, Pringsheim, Riesenfeld, Sabalitschka, Schlenk, Schrauth, Schumacher, Thoms, Wolf.